

# Les adipocytes augmentent la chimiorésistance dans le cancer du sein, un effet amplifié par l'obésité

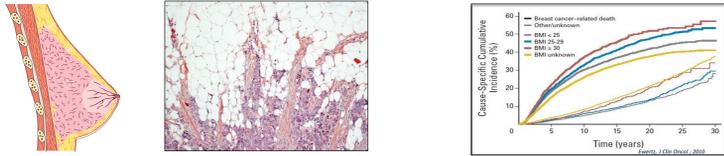
## Rôle de la protéine MVP

C. Vaysse, X. Li, C. Lehuédé, S. Dauvillier, C. Franchet, M. Longué, F. Dalenc, E. Clement, V. Laurent, S. Le Gonidec, P. Valet, L. Nieto, F. Fallone and C. Muller

“Microenvironment, Cancer and Adipocytes”, IPBS, CNRS UMR 5089, Toulouse INSERM U1048, F-31432 Toulouse, Université de Toulouse, UPS, F-31077 Toulouse

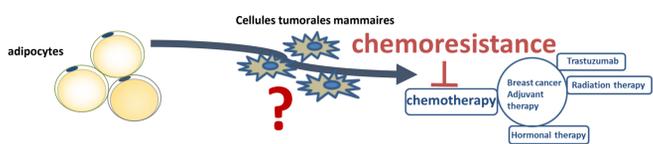
- Plusieurs études cliniques suggèrent que l'obésité, en plus de favoriser la survenue et l'agressivité des cancers du sein, conduit à une moindre efficacité de la chimiothérapie (1-3). Les mécanismes impliqués restent à ce jour encore mal compris.
- À l'aide d'un système de coculture, nous avons montré *in vitro* que les adipocytes augmentent la résistance de plusieurs lignées de cancer du sein à la doxorubicine (DOX) (résistance croisée avec paclitaxel, 5-FU et mafosfamide) par des études de viabilité cellulaire. La distribution intracellulaire de la DOX est modifiée dans les cellules cocultivées avec une diminution de son accumulation nucléaire associée à une accumulation accrue dans des vésicules cytoplasmiques. Nous avons également montré que la protéine de transport nucléo-cytoplasmique MVP est impliquée dans cette résistance et que son expression est régulée par les adipocytes. Ces résultats sont reproduits *in vivo* montrant un effet amplifié dans l'obésité. Enfin, nous avons mis en évidence un gradient d'expression de MVP au niveau des cellules tumorales à proximité des adipocytes (front invasif) vs celles situées au centre de la tumeur provenant de patientes atteintes de cancers du sein.

### Chimiorésistance dans le cancer du sein : augmentée par les adipocytes ?



Les adipocytes représentent une grande part du microenvironnement du cancer du sein. Notre équipe a montré qu'il existait un important cross-talk entre les adipocytes les cellules tumorales au front invasif.

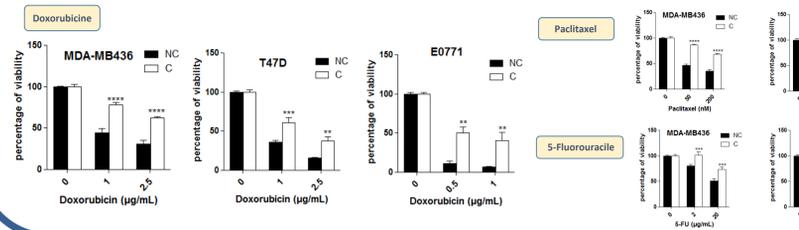
Le pronostic des patientes obèses ayant un cancer du sein est péjoratif comparé aux patientes de poids normal



### Les adipocytes induisent une Multi-Résistance aux chimiothérapies

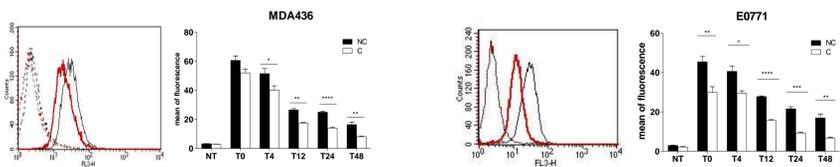


Détermination de la viabilité cellulaire avec / sans drogues utilisées dans le traitement du cancer du sein.

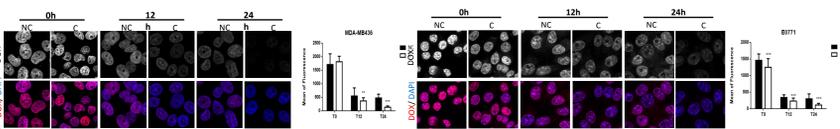


### L'efflux de doxorubicine a lieu à la fois au niveau cellulaire et nucléaire et est augmenté par les adipocytes

Analyse du contenu intracellulaire de DOX (fluorescence) par cytométrie de flux (FACS)

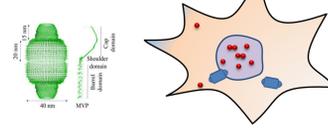


Analyse de l'accumulation nucléaire de DOX par Immunofluorescence (IF)

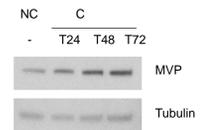


### La protéine de voûte majeure (MVP) contrôle l'efflux nucléaire de DOX

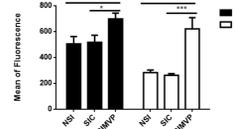
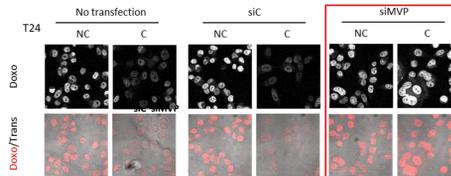
MVP : Major Vault Protein / LRP



La co-culture augmente l'expression de MVP

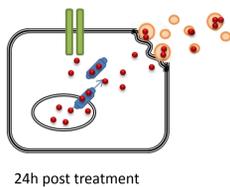
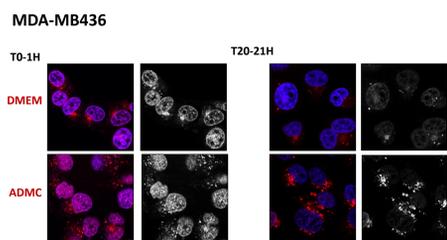


L'accumulation nucléaire de DOX est rétabli par le KO de MVP

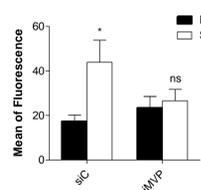


### Les adipocytes augmentent l'efflux cellulaire de DOX via les vésicules

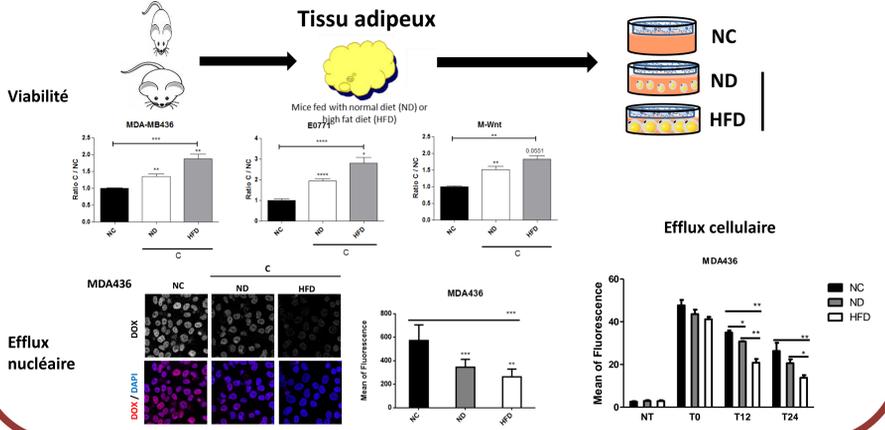
Analyse de la localisation cytoplasmique de DOX par microscopie en temps réel



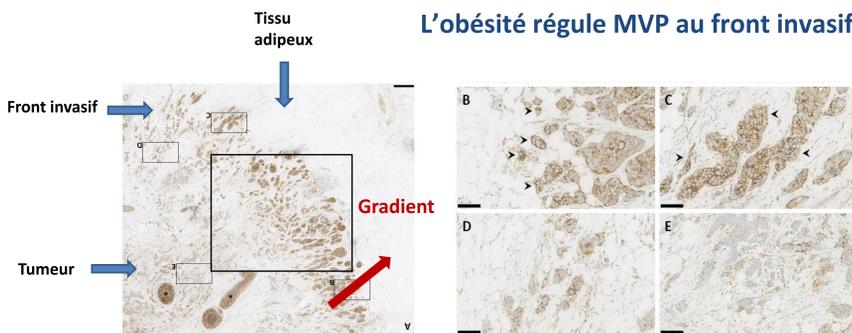
Le KO de MVP abolit l'efflux vésiculaire de DOX



### L'Obésité amplifie la chimiorésistance des cellules tumorales mammaires

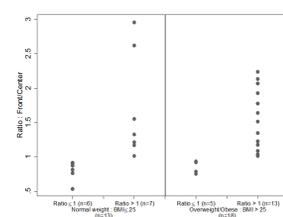


### L'obésité régule MVP au front invasif des tumeurs au sein d'un panel de patientes



Analyse de l'expression de MVP : Au front invasif (BC) (contact avec les adipocytes) vs le centre de la tumeur (DE)

- Analyse semi-quantitative : Score : 0, +, ++, +++
- Analyse quantitative : Image J



Caractéristiques	Population totale N= 34	BMI ≤ 25	BMI > 25
Age au diagnostic	58	52	60
RH+ (%)	88.2	86.7	89.5
HER2+ (%)	17.6	20	15.8

Etude clinique



Gradient de MVP : 66% population totale 60% BMI ≤ 25 72% BMI > 25

## Conclusion et Perspectives

- Nous montrons pour la première fois que les adipocytes favorisent la résistance à la DOX dans un large panel de lignées tumorales mammaires humaines et murines, avec une résistance croisée à d'autres cytotoxiques. Cette résistance est médiée par MVP dont l'expression est augmentée par les adipocytes, conduisant à une augmentation de l'efflux nucléaire et extracellulaire de la DOX. Ce processus est augmenté par l'obésité.
- L'implication de MVP dans la réponse à la chimiothérapie doit maintenant être confirmée en clinique en utilisant une collection dédiée permettant une étude du front invasif des tumeurs. Si ces résultats sont confirmés, ils renforceraient l'intérêt pronostic de MVP et le développement d'inhibiteurs, non disponibles actuellement.

